

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

907

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Wagih KHAWATMI

Né en 1939, à ALEP (Syrie)

Présentée et soutenue publiquement le

LES ACCIDENTS
ET LES ECHECS DU TOLBUTAMIDE
(SULFONYLUREE HYPOGLYCEMIANTE)
EN NEUROPSYCHIATRIE

Président : Monsieur J. DELAY (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme Universitaire)

par

Wagih K H A W A T M I

Né en 1939

à ALEP (Syrie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES ACCIDENTS ET LES ECHECS DU TOLBUTAMIDE

(SULFONYLUREE HYPOGLYCEMIANTE)

EN NEUROPSYCHIATRIE

-:-

Président : Monsieur J. DELAY (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BUL-
LIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C),
DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H),
MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAIL-
LIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C),
SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- gicales	PATTEL
(Hôtel-Dieu	GOSSET (J)
(Saint-Antoine	MOULONGUET (P)
(Salpêtrière	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu- laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J) VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch.
Anasthésiologie	(BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr.s.ch.
Bactériologie	(POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Biochimie médicale	(DENOIX (P) MATHE (G)
Carcinologie	DUPERRAT (B)
Dermato-syphiligraphie	LEDoux-LEBARD (G)
Electro-radiologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)
Embryologie	

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C) (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGEAT (P) (SARAUX (H) (UDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIEF (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J).
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du travail	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANCON
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
Cliniques (Baudelocque	LACOMME (M)
obstétricales (Port-Royal	VARANGOT
(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
Pathologie médicale	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-ptisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (F)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique obstétricale	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)		(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique ophtalmol.	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)		(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique oto-rhino- laryng.	(MADURO (R)
	(ROUX (M)		
Clinique médicale	(VERNE (J.M.)	Clinique pédiatrique et puéricul- ture	(LAPLANE (R)
	(HAGUENEAU (J)		
	pr.s.ch.		
	(DOMART (A)	Clinique psychiatrique	(BARUK (H)
	(PERRAULT (M)		
	(RAMBERT (P)		
	(THIEFFRY (S)	Clinique urologique	(KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de mon Père,

A la Mémoire de mon Frère MOUHAMED,

En témoignage de reconnaissance
pour tous les sacrifices qu'il
se sont imposés pour nous.

A ma Mère,

Avec toute ma tendresse

A mes Frères et leurs Epouses

A ma Soeur et son Mari

A ma Famille

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. DELAY

Professeur de la clinique des maladies
mentales et de l'encéphale à la Fa-
culté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie nationale de Méde-
cine,
Membre de l'Académie Française,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine
de Poitiers et de Tours

Avec mes remerciements pour
leur enseignement et leurs
précieux conseils

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse.

LES ACCIDENTS ET LES ECHECS DU TOLBUTAMIDE
(SULFONYLUREE-HYPOGLYCEMIANTE)
EN NEUROPSYCHIATRIE

-:-

AVANT - PROPOS

-:-

Deux ordres de recherches, apparamment, au départ, éloignées l'une de l'autre, se sont récemment rejointes pour poser un nouveau problème thérapeutique en neuro-psychiatrie:

- d'une part, la possible expression psychique, voire psychiatrique, des troubles du métabolisme glucidique, et plus particulièrement de l'hypoglycémie.

- d'autre part, la préparation de produits hypoglycémiants, antidiabétiques, entièrement synthétiques et sans aucun rapport chimique avec l'insuline, et qui pourtant ont paru des plus intéressants dans le traitement de certains diabètes sucrés : ce sont les sulfamides hypoglycémiants anti-diabétiques primitivement expérimentés par A. LOUBATIERES, mais dont les produits se sont multipliés en particulier dans les pays anglo-saxons.

C'est dans ces mêmes pays anglo-saxons qu'après avoir constaté, chez les diabétiques traités par les sulfamides hypoglycémiants certaine amélioration de troubles neurologiques les auteurs ont envisagé d'étendre l'effet hypoglycémiant à des états non diabétiques, mais purement neurologiques en psychiatriques. En somme, ils reprennent, sous une autre forme, la cure de Sakel, l'hypoglycémie provoquée par l'insuline. Mais, si théoriquement ,

cette indication nouvelle paraissait dans une certaine mesure justifiée, il semble que les transpositions cliniques de cette méthode n'aient pas donné toute la satisfaction que l'on en attendait. Les résultats thérapeutiques ont souvent paru médiocres, voire nuls, et surtout des accidents d'hypoglycémie, auxquels on pouvait s'attendre en faisant agir ces produits chez des sujets non diabétiques, donc orthoglycémiques, voire déjà hypoglycémiques, ont été signalés.

La méthode pourtant ne manquait pas d'intérêt, et c'est pourquoi nous avons pensé qu'il n'était pas inutile de lui consacrer une étude d'ensemble, permettant un premier bilan qui, s'il s'avère négatif, n'en mérite peut-être pas moins discussion et poursuite des essais, avec toutes les précautions qui s'imposent.

En effet, peu nombreux sont les travaux consacrés à cette nouvelle indication des hypoglycémifiants.

Depuis 1944, LOUBATIERES se consacre à des recherches sur des sulfonamides hypoglycémifiants, mais exclusivement dans leur indication première : le diabète. Des publications de cet auteur se poursuivent, avec en 1958 une belle mise au point des résultats expérimentaux et cliniques obtenus.

Mais il s'agissait du 2254 RP, ou para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol et de ses dérivés, notamment du 2259 RP, para-amino-benzène-sulfamido-tertiobutyl-thiodiazol du BZ 55, ou 1-butyl-3-sulfanylurée du D 860, ou 1-butyl-3-paratolyl-sulfonylurée, c'est à dire d'arylsulfonamides ou sulfonamides aromatiques.

En neuropsychiatrie, ce sont des sulfonylurée chimiquement différentes qui ont été utilisées: carbutamide, chlorpropamide, metahexamide, tolbutamide surtout.

Dès 1958, alors que ces produits étaient largement expérimentés chez les diabétiques, FROST, le premier semble-t-il a traité des cas de schizophrénie par la carbutamide. A partir de 1960, le tolbutamide a été utilisé par les neuropsychiatres américains :

G.T. SAWYER traite la sclérose en plaques par le tolbutamide, E.W. GATES et I. HYMAN, la même année, pensent que le tolbutamide peut-être efficace dans la maladie de Parkinson; cette indication sera reprise en 1961 par J.F. SCHWARTZ, par G.L. HELLER, de JONG, MAGEE.

En 1960 KALDOR et POGATSA de Budapest, étudient l'effet neurologique des antidiabétiques administrés par voies buccales.

En ce qui concerne le carbutamide, ces auteurs pensent qu'il existe probablement une activité neurologique du produit, qui en effet diminue la léthalité due à l'intoxication par l'alcool éthylique, il augmente l'effet narcotique et diminue la fréquence respiratoire. En Scandinavie également, on s'intéresse à cette nouvelle thérapeutique, et E. LJUNGBERG utilise le tolbutamide dans le traitement des psychoses.

J.W. CRAIG, M. MILLER, F.D. MILLS et N. NICKERSON toujours en 1960, comparent les propriétés hypoglycémiantes aiguës du tolbutamide et du chlorpropamide.

L. ROUQUES, dans une récente note de médecine pratique, se montre sévère pour les essais américains, inefficaces et dangereux,

en particulier en ce qui concerne l'emploi du tolbutamide dans la maladie de Parkinson.

Cette mise en garde est parfaitement justifiée en l'état actuel des choses; mais elle demande peut-être à bénéficier de nuances. Il convient en effet de rechercher si dans certains états neurologiques et psychiatriques, on ne trouve pas un trouble du métabolisme glucidique, dans le sens d'une hyperglycémie. Une telle constatation, qui ne paraît pas rare par exemple dans la schizophrénie, justifierait doublement l'emploi du tolbutamide:

- d'une part, en mettant le malade à l'abri des accidents d'hypoglycémie provoquée par le traitement;
- d'autre part, en rétablissant un équilibre métabolique perturbé, et par là en améliorant l'état général et neuropsychique du sujet.

Ce sont deux points que nous nous proposons d'étudier à la lumière des essais thérapeutiques des hypoglycémifiants et plus particulièrement du tolbutamide dans des états tels que la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et la schizophrénie trois indications majeures des tentatives de traitement hypoglycémifiants.

Nous verrons que les réserves formulées en France sur ces essais sont actuellement justifiées, encore que tout essai mérite l'attention des thérapeutes, à condition que les précautions soient prises pour éviter des complications graves, et pour éviter de jouer à l'apprenti-sorcier (L. ROQUES)

"Lorsqu'un médicament nouveau a fait la preuve de son efficacité, dans une affection, trop de médecins se mettent à l'essayer dans les maladies les plus diverses, n'ayant

avec la première ni étiologie ni physiopathologie communes. L'essentiel de notre thérapeutique restant encore à base d'empirisme, passe encore de faire ces essais lorsque le médicament ne peut être dangereux"..
.

Le tolbutamide ne semble pas pouvoir être considéré comme non dangereux. C'est cependant un hypoglycémiant de synthèse valable, et applicable à certains diabètes; on peut ajouter à certains états comportant une hyperglycémie, faute de quoi des accidents risquent de se produire.

Mais passons à l'exposé des faits concrets, qui nous fourniront ensuite les éléments d'une discussion.

- II -

LES SULFONYLUREES HYPOGLICEMIANTES

--

Ces dernières années, la littérature médicale mondiale a comporté de nombreuses publications consacrées aux agents hypoglycémisants, anti-diabétiques, d'administration par voie buccale. Le grand public à son tour s'intéressa vivement à cette révolution dans le traitement du diabète, avec possible suppression de la servitude des injections quotidiennes et parfois pluriquotidiennes.

Ce furent d'abord les sulfonylurées qui furent étudiées en tant qu'agent hypoglycémisants, anti-diabétiques et ingérées par voie buccale.

On prépara ainsi la carbutamide, sous le nom commercial d'orabetic;

- le chlorpropamide, ou diabinese,
- le méthahexamide, préparé sous les noms commerciaux d'euglycine et de mélanex;
- le tolbutamide enfin, ou orinase.

Ces produits apparurent successivement mais très rapidement, mais ils furent par la suite diversement considérés. En effet la carbutamide, le méthahexamide, furent assez rapidement presque abandonnés, étant donné la gravité et la fréquence de leurs effets secondaires.

Par contre, le chlorpropamide et le tolbutamide continuent au moins outre Atlantique à

être largement utilisés.

Tout dernièrement enfin, la phenformine, ou DBI, fut proposée : c'est un agent hypoglycémiant à administrer lui aussi par voie buccale, mais qui, au lieu d'être une sulfonylurée, est une biguanide. Les échecs thérapeutiques susceptibles d'être enregistrés dans le traitement du diabète avec les sulfonylurées, ne se produiraient pas avec la phenformine. Cependant le tolbutamide reste l'agent antidiabétique actuellement le moins toxique, le plus largement utilisé par voie buccale.

Mais surtout, les effets du tolbutamide ont été étudiés dans les affections non diabétiques. COHEN ET CHEN, en 1959, l'ont employé avec succès dans le traitement de l'acné (Canad.Méd.Assoc.Journ. LXXX pages 629-632 15 avril 1959).

Ces auteurs ont trouvé fréquemment une élévation du taux de glucose cellulaire chez les malades atteints d'acné, et ont proposé le terme de "diabète cutané" pour désigner ces staphylodermie. C'est alors que GATES et HYMAN ont tenté avec succès de réduire le tremblement et la rigidité parkinsoniennes par l'administration de tolbutamide, et déclaré que l'effet thérapeutique obtenu était sans rapport avec l'hypoglycémie.

SAWYER dit avoir obtenu un effet favorable avec le tolbutamide sur les signes et symptômes de la sclérose en plaques; mais dans cette étude, nous y reviendrons, les résultats cliniques ont été souvent influencés par les taux d'hydrates de carbone dans le régime alimentaire des malades traités.

On peut alors se demander quel est le mécanisme de l'action des hypoglycémiants antidiabétiques sur les troubles neuropsychiques.

La plupart des chercheurs semblent s'accorder actuellement à admettre que l'effet principal du tolbutamide est de stimuler la production endogène d'insuline par le pancréas. D'autres propriétés ont été signalées mais elles demeurent controversées.

L'insuline est-elle alors responsable des effets bénéfiques de l'hypoglycémiant dans les états non diabétiques ? Cela semble improbable, car l'insuline a certainement déjà été donnée en maintes occasions à des malades atteints de ces affections neurologiques coexistant avec un diabète. A vrai dire, on ne dispose pas de renseignements très nets sur la question.

Il est par contre plus vraisemblable de penser que le tolbutamide possède une action différente, encore inconnue, et qui pourrait se manifester au niveau des systèmes enzymatiques cellulaires.

La peau et le tissu nerveux dérivent tous deux de l'ectoderme. On sait que ces deux structures ont des rapports d'autre nature, comme le prouverait la neurofibromatose de Recklinghausen ; dans les syndromes neurocutanés, les phakomatoses, la sclérose tubéreuse, la maladie de Lindau von Hippel, le syndrome de Sturge-Weber-Dimitri, se rangent à côté de la neurofibromatose de Recklinghausen. Il serait alors possible que des perturbations enzymatiques similaires se produisent simultanément dans les deux tissus, à la fois nerveux et cutané .

Nous avons dit plus haut que des sulfonurées hypoglycémiantes utilisées par voie buccale dans des états non diabétiques, seuls avaient été retenus le chlorpropamide et le tolbutamide. Ces deux produits ont été comparés par CRAIG pour leurs propriétés hypoglycémiantes chez les diabétiques et aussi chez les non diabétiques. La supériorité a souvent été accordée dans ce domaine à la chlorpropamide, qui, à dose égale à celle du tolbutamide, abaisserait davantage la glycémie des sujets soit normaux, soit diabétique, une à cinq heures après l'administration par voie buccale des produits. Ce qui pourra s'expliquer par le fait que le tolbutamide est plus lentement absorbé par les voies digestives que le chlorpropamide, plutôt que par les propriétés hypoglycémiantes respectives propres aux deux produits. TORNOW a comparé les effets hypoglycémiants chez les diabétiques, d'une dose d'un gramme soit de tolbutamide, soit de chlorpropamide, cette dernière préparation étant très légèrement supérieure en activité. Par voie intra-veineuse chez des sujets normaux, les deux produits sont retrouvés à même concentrations aux mêmes temps, avec une action hypoglycémiante égale. Mêmes constatations de la part de KNAUFF, de FORSHAM, de STOWERS, de CRAIG.

Le carbutamide a été utilisé par FROST parce qu'il paraît être un anti-hallucinogène euphorisant; d'où l'indication de schizophrénie, que lui attribue cet auteur britannique. Soixante schizophréniques ont reçu 1,50 g de carbutamide par jour pendant trois jours, série suivie de quatre jours de repos. Cette alternance a été répétée pendant quatre semaines. Tous les soins ont été apportés pour que les malades ne deviennent pas hypoglycémiques au cours du traitement.

Sur les soixante malades traités, 45 sont sortis du service guéris ou améliorés, mais quatre ont dû être réhospitalisés pour un nouveau traitement de carbutamide. Dans les schizophrénies surimposées sur un fond de déficience mentale ou de retard intellectuel, l'épisode psychotique a été avorté ; les hallucinations ont parfois disparu en quelques jours, dans d'autres cas elles ont persisté. Parfois un état dépressif est remplacé par l'euphorie au bout de la troisième semaine de traitement. Les malades agités, obsédés, tendus, ont moins bien répondu au traitement. La conclusion de cet essai thérapeutique est que le carbutamide rend les schizophrènes paranoïdes accessibles à la psychothérapie, en les mettant dans un état de conscience clair non affecté par les hallucinations, la dépression, le blocage d'idées.

Aucun effet toxique n'a été observé, comme le glucose a été largement administré pendant toute la durée du traitement, les crises hypoglycémiques ont été minimales, toutefois elles se sont produites.

Voyons maintenant les indications neuropsychiatriques du tolbutamide, les résultats obtenus et les accidents enregistrés.

-III -

LE TOLBUTAMIDE EN NEUROPSYCHIATRIE

--

Les trois indications neuropsychiatrique majeures dans lesquelles le tolbutamide, sulfonylurée hypoglycémiant antidiabétique a été essayé, sont:

- la maladie de Parkinson ;
- la sclérose en plaques,
- la schizophrénie, dont nous avons vu plus haut que quelques cas avaient été traités avec succès avec une autre sulfonylurée hypoglycémiant antidiabétique, la carbamide.

o

a) Maladie de Parkinson

En Mars 1960, E.W. GATES et I. HYMANN disaient n'avoir trouvé aucune observation de maladie de Parkinson traitée par le tolbutamide, alors que les cas concernant des diabétiques étaient extrêmement nombreux. C'est à la suite d'une remarque fortuite que l'idée vint aux auteurs d'utiliser l'hypoglycémiant chez les Parkinsoniens :

- Il s'agissait en effet d'un homme diabétique de 57 ans, atteint d'un tremblement intense des mains et des doigts, de nature Parkinsonienne. Son diabète avait été traité par un gramme de tolbutamide trois fois par jour. Or les manifestations Parkinsoniennes de ce diabétique se sont très

sensiblement amendées sous l'effet du traitement antidiabétique hypoglycémiant.

GATES alors commença à traiter par la sulfonylurée des malades atteints de parkinsonisme et observa les effets obtenus sur la rigidité et le tremblement. Ces essais ont été poursuivis pendant dix huit mois chez quinze parkinsoniens. Chez douze d'entre eux, on nota la réduction soit du tremblement, soit de la rigidité, soit des deux symptômes; dans plusieurs cas, en outre, l'expression figée parkinsonienne disparut, pour faire place à une expression faciale pratiquement normale.

Voici en résumé quelques cas :

1. Un homme de 57 ans, diabétique, présente un tremblement intense des doigts et des mains. Il reçoit un g de tolbutamide trois fois par jour, avant chaque repas; au bout de trois jours l'amélioration est sensible; le traitement est poursuivi à raison de 2 g par jour. Quatre mois plus tard, il est interrompu, et le tremblement réapparaît au 12^{ème} jour. On redonne 1 g trois fois par jour, avec en 48 heures une nette amélioration du tremblement. On met alors le malade sous insulinothérapie. Six semaines plus tard, un placebo remplaçant le tolbutamide, le tremblement réapparaît; à chaque reprise du traitement l'amélioration se reproduit. Aucun accident d'hypoglycémie n'a marqué le traitement, mais il s'agissait, répétons-le, d'un diabétique.
2. Une femme de 65 ans est atteinte de parkinsonisme depuis 35 ans avec forte rigidité des membres et du dos, parole monotone et rare, facies figé, sialorrhée. On donne un gramme de tolbutamide trois fois par jour, avec au bout de 48 heures une amélioration de la

rigidité et du langage, animation de l'expression faciale. Mais 48 heures plus tard, survient une thrombose cérébrale, qui commande l'arrêt du traitement. Une semaine plus tard, le tableau parkinsonien est redevenu ce qu'il était avant le traitement. On reprend le tolbutamide, à la dose d'un gramme deux fois par jour, avec le même effet sur la rigidité, le tremblement et le facies.

3. Une femme de 78 ans est atteinte d'un syndrome parkinsonien grave, traité depuis des mois par un antispasmodique. A son arrêt la rigidité se rétablit, plus intense qu'avant le traitement. C'est alors que l'on commence, sur cette malade grabataire, le tolbutamide, un gramme trois fois par jour, ce qui permet le retour de la marche, l'atténuation du tremblement et la rigidité, résultat bien supérieur à celui de tous les antispasmodiques essayés jusqu'ici.

4. Une femme de 78 ans est parkinsonienne depuis six ans, et en dépit des antispasmodiques, présente une intense rigidité des membres, un tremblement accusé, un facies figé, une flexion de tête. Le tolbutamide est donné pendant deux jours à la dose quotidienne de trois fois un gramme, puis de deux grammes par jour, les antispasmodiques étant poursuivis. En trois jours de tolbutamide, les symptômes s'étaient atténués.

5. Une femme de 56 Ans présente un tremblement menu accentué en fin de journée, après une fatigue; l'examen neurologique et physique est négatif. Trois prises d'un gramme de tolbutamide par jour sont sans effet sur le tremblement et le traitement est interrompu au bout de dix jours.

6. Un homme de 83 ans, artérioscléreux et cardiopathe, est traité pour un tremblement

intense des mains par trois fois un gramme de tolbutamide par jour avec un résultat spectaculaire qui ne survit pas à l'inter-
ruption du traitement; sa reprise assure une amélioration, mais moindre qu'à la première cure.

7. Une femme de 63 ans présente un syndrome parkinsonien intense n'obeissant pas aux antispasmodiques; un traitement de trois fois un gramme de tolbutamide par jour améliore les symptômes.

8. Une femme de 74 ans est atteinte de parkinsonisme depuis plusieurs années, avec tremblement et rigidité intenses. On trouve une hyperréflexie et un Babinski bilatéral, des troubles de la sensibilité profonde au niveau des extrémités inférieures. La station debout sans aide est impossible. Trois puis deux grammes de tolbutamide par jour n'entraînent pratiquement pas d'amélioration.

9. Un homme de 76 ans est hospitalisé dans un état de léthargie et de confusion mentale, avec des signes de pneumonie. Un infarctus cérébral antérieur a entraîné une hémiplégie droite. Un traitement de 10 Unités d'insuline avant le petit déjeuner, trois jours de suite, est sans effet. On donne alors trois fois puis deux fois par jour un gramme de tolbutamide avec une très grande amélioration. Mais une réaction hypoglycémique se produit avec une glycémie à jeûn de 57 mg% et une aggravation temporaire de l'hémiplégie.

10. Une femme de 71 ans est atteinte de parkinsonisme depuis plus de dix ans. Elle est hospitalisée pour chute et traumatisme de l'épaule droite. Les symptômes sont intenses, malgré un traitement anti-spasmodique de longue durée. Actuellement il existe une forte rigidité des membres,

un tremblement important de la main droite, une hémiparésie droite, une hyperréflexivité tendineuse, un Babinski positif sans déficit sensitif.

La parole est monotone, difficile à comprendre; le fond d'oeil présente une coudure artérioveineuse. Un traitement de trois puis deux grammes de tolbutamide par jour assure une importante amélioration.

11. Une femme de 72 ans est hospitalisée pour fracture du fémur gauche, avec Parkinsonisme depuis plusieurs années, rebelle aux antispasmodiques. Il existe une artériosclérose généralisée. Echec du tolbutamide à la dose de trois fois un gramme par jour.

12. Une femme de 76 ans est atteinte de rigidité progressive depuis environ six ans, sans perturbation des réflexes ni de la sensibilité. Inefficacité des antispasmodiques mais grande amélioration à la suite de trois puis deux grammes de tolbutamide par jour.

13. Un homme de 72 ans est hospitalisé pour fracture pelvienne avec parkinsonisme depuis plusieurs années, et artériosclérose généralisée. La rigidité est notablement atténuée par le tolbutamide, 3 puis 2 grammes par jour, mais elle réapparaît rapidement à la fin du traitement : celui-ci est repris avec moins d'efficacité qu'à la première série.

14. Une femme de 78 ans est atteinte de parkinsonisme grave depuis plusieurs années, elle est peu améliorée par les antispasmodiques, le tolbutamide est efficace.

15. Un homme de 57 ans entre pour examen neurologique, à la suite d'une maladie de Parkinson qui date de 15 ans, rebelle aux antispasmodiques. Le tolbutamide améliore la rigidité mais nullement l'humeur.

Des précautions ont été prises pour éviter les accidents hypoglycémiques : six repas par jours, trois importants, et trois collations qui peuvent être remplacées par un jus d'orange.

Un seul des malades traités par le tolbutamide a présenté des réactions hypoglycémiques, mais il s'agissait d'un homme dénutri, s'alimentant mal. Selon les cas, c'est la rigidité, ou le tremblement, qui se sont améliorés. L'arrêt du traitement et sa reprise ont eu des résultats divers, dans certains cas il s'est produit une amélioration, et dans d'autres cas, un effet moindre.

L'action observée sur la symptomatologie parkinsonienne ne semble pas en rapport avec l'effet hypoglycémiant, puisqu'elle s'est produite indépendamment de la position métabolique du sujet. Elle a également eu lieu que le malade ait ou non reçu des antispasmodiques. Chez un malade, le tolbutamide a été remplacé en cours de traitement par un placebo ce qui a entraîné la réapparition rapide de la rigidité et du tremblement; l'élément de suggestion peut d'ailleurs être écarté puisque les malades n'avaient pas été prévenu de l'effet attendu du médicament.

SCHWARTZ a traité un parkinsonien par le tolbutamide, mais a dû constater une complication hypoglycémique du traitement. Il s'agissait d'un homme de 73 ans hospitalisé dans un état comateux. Depuis 16 mois une maladie de parkinson avait été traitée par divers moyens compliqués du fait de deux infarctus du myocarde.

Depuis trois jours, la médication anti-parkinsonienne avait été modifiée et comportait en outre 0,5 g de tolbutamide trois fois

par jour. L'épisode avait débuté la nuit, par une respiration tomenteuse, une sudation profuse, et rapidement un état comateux s'était institué. L'examen neurologique révéla de la rigidité des quatre extrémités, sans tremblement.

- une mydriase importante, égale, des artères étroites et sinueuses du fond d'oeil. Au bout de huit heures, le coma s'est dissipé spontanément, l'amélioration s'accroissant à la suite d'une perfusion glucosée. Au deuxième jour de l'hospitalisation, des complications survinrent sous forme d'hématurie et purpura, de prolongement du temps de prothrombine à 60 secondes attribuable au traitement anticoagulant antérieur. L'ECG devait révéler un infarctus antérieur sans traduction clinique. On reprit le traitement du parkinsonisme sans recourir cette fois au tolbutamide.

Il s'agit donc ici indubitablement des complications neurologiques de l'emploi du tolbutamide chez un malade de 73 ans, non diabétique, atteint de maladie de Parkinson et qui présenta des atteintes neurologiques localisées, un coma secondaire à l'hypoglycémie provoquée par la sulfonurée.

Si le mode d'action hypoglycémiant du produit est difficile à expliquer, par contre les accidents de l'hypoglycémie sont bien connus, qu'il s'agisse de diabétiques ou de non diabétiques, de porteurs de tumeurs sécrétant de l'insuline. Il s'agit alors de manifestations neurologiques localisées.

Expérimentalement, on sait que l'hypoglycémie peut entraîner une zone d'ischémie relative au niveau du cerveau par occlusion temporaire

des gros vaisseaux cérébraux, d'où paralysie localisée réversible de la fonction neurale; pendant cette phase de la paralysie, on peut établir que l'utilisation métabolique du glucose est perturbée. L'administration de glucose rétablit l'activité fonctionnelle normale et la consommation d'oxygène dans la zone de cerveau hypoglycémique (MEYER & PORTNOY).

La durée de l'effet hypoglycémique du tolbutamide est variable : une injection unique de 30 mg/kg chez un diabétique fait rapidement tomber le taux du médicament, celui-ci disparaissant en 18 heures au plus et en moyenne en 3 ou 4 heures selon KNAUFF. Mais l'administration renouvelée du produit assure une hypoglycémie constante, chronique, se prolongeant même selon FORSHAM après l'arrêt de la médication : mécanisme qui pourrait expliquer le coma hypoglycémique observé chez le Parkinsonien de SCHWARTZ. De plus la maladie de Parkinson frappe surtout des sujets âgés, atteints presque toujours d'artériosclérose généralisée : ce qui favorise l'apparition de zone limitée d'ischémie cérébrale. Il faut donc être prudent dans l'administration de tolbutamide chez les sujets âgés menacés de réactions hypoglycémiques, d'où coma, ou lésions neuronales réversibles ou irréversibles en présence d'une circulation cérébrale déjà compromise.

Comme aucune base théorique ne commande l'emploi de tolbutamide dans la maladie de Parkinson, et comme les résultats obtenus sont loin d'être convaincants et comme il s'ajoute à ce bilan déjà défavorable les risques d'accidents neurologiques par hypoglycémie, on ne voit aucun intérêt à poursuivre les essais de traitements de la maladie de Parkinson par le tolbutamide.

Voyons maintenant ce qu'il faut penser d'une autre indication de la sylfonylurée hypoglycémiante:

b) la sclérose en plaques.

La sclérose en plaques authentique, chez le sujet jeune, avec ses phases d'exacerbation et de rémission, et ses lésions neurologiques éparses, n'est pas considérée comme une maladie spécifique, mais peut-être plutôt comme un syndrome résultant de troubles variables. Divers auteurs ont signalé chez les sujets atteints de sclérose en plaques, une courbe de tolérance au glucose soit élevée soit de type diabétique. C'est pourquoi certains, SAWYER en particulier, ont-ils été amenés à penser que l'administration d'un hypoglycémiant antidiabétique pourrait être efficace sur la sclérose en plaques, lorsque le malade présente une courbe de tolérance au glucose anormale dans le sens du diabète. Le traitement sera alors de 0,5 g. deux fois par jour de tolbutamide, avec un régime diabétique, pauvre en graisse modérée en glucides et riche en protides.

G.T. SAWYER a tenu compte des faits suivants :

- chez les malades atteints de sclérose en plaques, on trouve fréquemment des courbes glycémiques anormales de type diabétique d'une part,
- et de l'autre d'autre part :
- deux manifestations pathologiques que l'on sait bénéficier du tolbutamide. L'amélioration neurologique évidente d'un malade atteint en même temps d'acné du dos et traité par la sulfolynurée a incité SAWYER à étendre des essais thérapeutiques.

SAWYER fait état de sept observations de sclérose en plaques chez des sujets entre 22 et 46 ans, présentant des rémissions et des exacerbations, et des atteintes neurologiques multiples à l'examen. Le produit a été administré par voie buccale, en doses fractionnées, sous forme de capsules; le régime a été soit celui de l'hôpital, riche en glucides, pauvre en graisse, ou celui du diabaète. Dans tous les cas, il y a eu une nette amélioration clinique, parfois répétée à plusieurs reprises ; il a été constaté que le régime riche en hydrates de carbone aggravait les symptômes alors que le régime diabétique les atténuait. (2000 calories) avec des effets se produisant de deux à sept jours après le changement de traitement (placebo) ou de régime.

1. Un jeune homme de 22 ans est atteint de sclérose en plaques depuis deux ans; les sept derniers mois il avait été pratiquement sans symptômes, puis la maladie a brusquement progressé malgré plusieurs séries de 10 jours d'injections intra-veineuse d'ACTH, aboutissant à une ataxie profonde, avec vertiges, diplopie, troubles de la sensibilité des extrémités.

On constate en outre : une acné vulgaire intense de la région dorsale, un nystagmus horizontal bilatéral, une hyperréflexie gauche des troubles cérébelleux. On met le malade au régime hospitalier et à un traitement de 0,5 g tolbutamide par jour pendant 18 jours, avec une amélioration remarquable; celle-ci rétrocede dès l'administration de placebo, reprend à la reprise du médicament pendant encore 23 Jours.

2. Un homme de 27 ans présente une sclérose

en plaques ayant débuté trois ans plus tôt; après plusieurs rémissions de courte durée, l'évolution s'aggrave progressivement; actuellement quadriplégie spastique, incoordination bilatérale, troubles de la parole, Babinski bilatéral, atrophie optique bilatérale donnent un tableau des plus alarmants. Les examens biologiques sont normaux, en particulier la courbe de tolérance au glucose.

Après trois jours de tolbutamide à 0,5 g par jour, l'amélioration s'amorce et s'affirme à la poursuite du traitement. On remplace le régime hospitalier par une alimentation riche en glucides pendant cinq jours, ce qui aggrave à nouveau tous les symptômes neurologiques. Le retour à un régime de 2.000 calories améliore à nouveau la situation. Cette expérience a pu être confirmée à plusieurs reprises. Pour accélérer et renforcer l'amélioration obtenue, on donne 1,50 g de tolbutamide par jour pendant 19 jours. Chaque fois que le médicament est remplacé par un placebo, la situation empire à nouveau.

3. Un homme de 39 ans est atteint de sclérose en plaques depuis 15 ans; les examens neurologiques ont établi des atteintes disséminées. Des injections intra-veineuses d'ACTH n'ont pas été efficaces. A L'hospitalisation l'état neurologiques est grave. On donne l'alimentation de l'hôpital, et 0,5 g de tolbutamide par jour pendant 10 jours; une amélioration s'amorce dès le cinquième jour. Le remplacement du produit par un placebo aggrave à nouveau le malade. De même un régime riche en glucides entraîne en trois jours une sensible aggravation des manifestations neurologiques, qui s'atténuent à la reprise du régime et du traitement.

4. Un homme de 27 ans est atteint depuis trois ans d'une sclérose en plaques dont les exacerbations ont jusqu'ici bien répondu à l'ACTH par voie veineuse. Mais trois semaines avant l'admission, la situation se complique de diplopie rebelle à la corticothérapie. Actuellement, nystagmus horizontal bilatéral, troubles de la conjugaison oculaire; une glycémie deux heures après le repas est à 105 mg%. On soumet le malade à un traitement de tolbutamide un gramme par jour, et à un régime diabétique à 2.000 calories, ce qui dissipe progressivement les troubles.

Plusieurs auteurs pensent que la sclérose en plaques pourrait être au départ un trouble du métabolisme hydrocarboné. JONES a trouvé chez ses scléreux des courbes anormales de tolérance au glucose et des taux élevés d'acide pyruvique.

Pour LOWRY, la sclérose en plaques pourrait être une affection atteignant le métabolisme hydrocarboné avec blocage à un niveau de l'acide pyruvique-acide lactique. HENNEMAN trouve toujours des taux anormalement élevés de l'acide lactique total et de l'acide glutarique alpha-céto chez les malades atteints de sclérose en plaques; des courbes pathologiques pour la tolérance au glucose, une accumulation d'acide lactique, enfin une élévation plutôt qu'une diminution des taux plasmatiques d'acide citrique, d'acide alpha-céto-glutarique après ingestion de 100 g de glucose. Pour HENNEMAN dans la sclérose en plaques il existerait une anomalie de l'utilisation des petites particules carbohydriques.

La difficulté d'une appréciation correcte

des effets thérapeutiques obtenus provient des rémissions et exacerbations spontanées de la sclérose en plaques. Seule une estimation clinique est possible. Les faits observés par SAWYER semblent assez probants : les symptômes se sont nettement améliorés sous l'influence du tolbutamide (avec aggravation lorsque le médicament a été remplacé par un placebo), et sous l'effet d'un régime diabétique, l'enrichissement de l'alimentation entraînant rapidement une aggravation.

o

c) Schizophrénie.

E. LJUNGBERG, en 1958, a commencé à utiliser le tolbutamide dans le traitement des dépressions préséniles et séniles et dans la schizophrénie chronique, et à publier ses résultats.

Puis dans une récente étude (avril 1960) il a regroupé ses différentes observations selon que les malades étaient traités chez eux, ou en milieu hospitalier, et selon aussi que l'affection était une schizophrénie chronique, une dépression sénile ou présénile, ou d'autres états dépressifs réfractaires aux autres traitements. Il a réuni les malades y compris ceux qui présentaient d'autres atteintes mentales, paranoïa, phobies, névroses et asthénies.

Le traitement a consisté en l'administration du tolbutamide en comprimés de 0,50 g, à la dose de quatre ou cinq comprimés chaque matin, et en régime alimentaire normal; chez ces malades, le produit a été ingéré six jours consécutifs, le

septième étant sans traitement, et ainsi de suite. Lorsque la symptomatologie subjective et objective a pu faire suspecter l'hypoglycémie: lassitude, faiblesse, sudation excessive, les doses ont été réduites à une demi-tablette par jour, jusqu'à disparition de ces manifestations.

400 malades psychiatriques ont été ainsi traités avec dans l'ensemble des résultats satisfaisants.

Les risques d'hypoglycémie ont paru sinon négligeables du moins **ni fréquents** ni graves.

Toutefois, dix malades ont présentés à la suite du traitement un état précomateux qui constitue, selon LJUNGBERG, le plus sérieux des accidents susceptibles d'être déclenchés par le tolbutamide. Mais le clinicien étant averti de ce risque, peut intervenir rapidement, avant que des lésions irréversibles ne se produisent.

Cette menace ne doit cependant pas être tenue pour négligeable, et elle nécessite l'hospitalisation du malade pendant le traitement.

- III -

DEDUCTIONS

-:-

Les observations dont nous disposons actuellement ne sont sans doute ni assez nombreuses, ni assez détaillées, pour que des déductions définitives puissent en être tirées.

Cependant quelques notions sont apparentes :

- les sulfonylurées possèdent un effet hypoglycémiant indéniable et constant, dosable aussi avec des doses judicieusement appropriées. Ces produits, par ailleurs, sont administrés par la voie buccale, ce qui, à tous égards, constitue une nette supériorité sur les injections que réclame l'insuline, même en préparation retard.

Aussi dans le domaine du traitement du diabète, ou mieux, de certains diabètes bien stabilisés, chez des malades dociles et coopérants, il est hors de doute que le tolbutamide représente une acquisition des plus intéressantes.

Mais en dehors du diabète ?

Il semble qu'une distinction doive être faite, dans les états non diabétiques sus-

ceptibles d'être traités par le tolbutamide, selon que le métabolisme glucidique est ou non perturbé, selon aussi le sens de cette perturbation.

Chez un malade normoglycémique, ou présentant une affection incompatible avec une régulation normale de la glycémie à des incitations hypoglycémiantes, artériosclérose généralisée, tendance à l'ischémie localisée, cérébrale, myocardique, la baisse de la glycémie risque d'avoir des retentissements généraux et locaux, neurologiques, des plus graves.

Si par contre l'affection non diabétique à traiter s'associe à un état d'hyperglycémie, voire d'un syndrome d'allure diabétique, le tolbutamide n'aura pas les mêmes inconvénients, et pourra même, au contraire, en améliorant le métabolisme glucidique, accentuer l'effet thérapeutique recherché.

A la catégorie des affections non diabétiques comportant une atteinte de la glyco-régulation, se rattache, semble-t-il, la maladie de Parkinson : de fait, les essais thérapeutiques avec le tolbutamide ont été très inconstants, très insuffisants pour ne pas dire nuls, avec en outre des risques d'accidents neurologiques surajoutés provenant de l'hypoglycémie médicamenteuse.

Par contre, autant que les rares cas publiés autorisent à le penser, la sclérose en plaques, qui comporte des manifestations de la série diabétique, acné, courbe de tolérance au glucose anormale, qui s'aggrave par le régime normal, qui s'atténue par le régime diabétique, pourrait bénéficier avec

toutes les précautions qui s'imposent, du traitement par tolbutamide.

Quant aux psychoses, il est trop tôt, semble-t-il, pour formuler une opinion. Certes, la cure de Sakel connaît des indications et des succès en psychiatrie. On pourrait alors penser que l'hypoglycémie provoquée par une autre méthode que l'insulinothérapie, et par l'emploi de la sulfonylurée hypoglycémiant antidiabétique, pourrait également avoir des résultats. Il faut poursuivre les essais qui théoriquement sont justifiés, mais, en pratique, grevés du risque toujours possible de voir survenir un coma hypoglycémique.

CONCLUSIONS

--

I. Depuis plusieurs années déjà, des préparations sulfaridées hypoglycémiantes administrables par voie buccale, ont été utilisées avec succès dans le traitement de certains diabètes sucrés.

II. Des considérations théoriques, des observations pratiques, ont incité certains auteurs à penser que l'effet de ces hypoglycémiants, et en particulier du tolbutamide, pourrait être essayé dans des affections non diabétiques, soit que celles-ci comportent des stigmates biologiques d'hyperglycémie, soit que des succès thérapeutiques aient été obtenus dans des associations morbides fortuites. C'est ainsi que l'on est arrivé à traiter des affections neurologiques par le tolbutamide par voie buccale.

III. Dans la maladie de Parkinson, les résultats ont été inconstants, mesurés, et les risques d'accidents hypoglycémiques ne sont pas négligeables; rien d'ailleurs sur le plan théorique, ne justifie cette indication du tolbutamide.

IV. Dans la sclérose en plaques, par contre, un trouble du métabolisme glucidique a été mis en cause et constaté par des anomalies de la courbe d'hyperglycémie provoquée, par la possible coexistence d'acné, ce "diabète cutané".

Les résultats cliniques du tolbutamide et du régime diabétique seraient en faveur de la poursuite des essais thérapeutiques.

V. Nous disposons enfin de quelques observations de psychoses, schizophrénie, dépressions, qui semblent avoir bénéficié quelque peu du traitement par le tolbutamide; mais ici les risques d'accidents hypoglycémiques sont d'autant plus dangereux que le malade est peu coopérant et que la saisie des premiers signes d'alarme en est compliquée : des accidents de précoma ont été signalés, qui incitent à se détourner d'une thérapeutique dont les résultats ne s'imposent pas.

-:-

Vu :

Le Président :

signé : DELAY

Vu :

Le Doyen :

signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie

signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J.W. CRAIG, M. MILLER, F.D. MILLS, N. NICKERSON.

Comparison of acute hypoglycemia
potencies of tolbutamide and chlor-
propamide

Journ. Am. Med. Assoc. CLXXII pages
779-782 20 Février 1960.

FROST

Treatment of schizophrenia with
carbutamide

Brit. Med. Journ. I page 381 1958

E.W. GATES, I. HYMAN

Use of tolbutamide in paralysis
agitans

Préliminary report

Journ. Am. Med. Assoc. CLXXII pages
1351-1354 - 26 Mars 1960

G.L. HRLERT, R.N. DE JONG, K.R. MAGEE

Tolbutamide in the treatment of
Parkinsonism

Journ. Am. Med. Assoc. CLXXII pages
148-149 15 avril 1961

A. KALDOR, G. POGATSA

Contribution à l'effet neurologique
des antidiabétiques buccaux

1 ère Conférence Hongroise Théra-
peutique Budapest avril 1960

E. LJUNGBERG

Tolbutamide for psychoses

Svensk. Lakart. 26 août 1960

A. LOUBATIERES

Les arylsulfonamides hypoglycémiants
et antidiabétiques. I. Etude ex-
périmentale de leur mécanisme d'ac-
tion.

Presse Méd. LXVI pages 1175-1178
28 Juin 1958.

A. LOUBATIERES

Les arylsulfonamides hypoglycémiants
et anti-diabétiques. II. Etude de
leur mécanisme d'action chez l'hom-
me normal ou diabétique.

Presse Méd. LXVI pages 1229-1232
5 Juillet 1958

L. ROUQUES

Inefficacité et dangers du tolbuta-
mide chez les parkinsoniens

Presse Méd. LXIX page 1735 30
Septembre 1961.

G.T. SAWYER

Treatment of multiple sclerosis with
tolbutamide

Journ. Am.Med.Assoc. CLXXIV pages
470-473 1er oct 1960

J.F. SCHWARTZ

Tolbutamide-induced hypoglycemia
in Parkinson's disease. A case
report

Journ.Am.Med.Assoc.CLXVI pages
106-109 15 avril 1961.

TABLE DES MATIERES

-:-

I. Avant-Propos	15
II. Les sulfonfylurées hypogly- cémiantes	20
III. Le Tolbutamide en neuro- psychiatrie.....	25
a) maladie de Parkinson.....	25
b) Sclérose en plaques.....	33
c) schizophrénie	37
IV. Dédutions	39
V. Conclusions	42
VI. Notes bibliographiques	44

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

